

ВЛИЯНИЕ АКТИВАТОРОВ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ТЕРАПИЮ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧЕСТВОМ

Беловол А.Н., Князькова И.И., Козловский В.А.
Харьковский национальный медицинский
университет, Украина

Резюме.

Цель работы — изучение эффективности активаторов пуриновых (аденозиновых) рецепторов- аденозин-трифосфат-Mg (II) глюконат (АТГ), на параметры центральной гемодинамики, толерантность к физической активности и вазоактивные вещества у пациентов с сердечной недостаточностью (СН).

Установлено, что включение АТГ в схему комплексной фармакотерапии приводит к повышению эффективности лечения. Об этом свидетельствует улучшение клинического течения заболевания, положительные изменения параметров центральной гемодинамики и толерантности к нагрузке. Доказано, что положительное действие препарата частично связано с его способностью позитивного действия на концентрации некоторых вазоактивных

агентов в плазме крови. Об этом свидетельствуют достоверно более значимое повышение уровня цГМФ и снижение содержания эндотелина-1 у пациентов, принимавших АТГ, по сравнению с больными группы стандартной терапии. Полученные данные позволяют обоснованно рекомендовать АТГ для применения в комплексной фармакотерапии СН.

Введение.

Активаторы калиевых каналов — относительно новый класс лекарственных препаратов — описан Petersen Н. и соавт. (1978) и включает химически разнообразные соединения (cromakalim, nicorandil, pinacidil и др.), которые способны вызывать выход K^+ из клетки путем взаимодействия с АТФ-чувствительными калиевыми каналами. Позднее было изучено множество химических соединений, способных активировать другие виды калиевых каналов. Также установлено, что некоторые эндогенные соединения (аденозин, ацетилхолин, простациклилин, арахидоновая кислота и др.) реализуют свои эффекты частично вследствие активации калиевых каналов. Несмотря на различную химическую структуру, активаторы калиевых каналов имеют общий механизм действия: они, активируя определенные виды калиевых каналов в клеточных мембранах, способствуют выходу ионов калия из клетки и возникновению

на мембране стойкой гиперполяризации, которая препятствует поступлению ионов кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы, при этом повышается пороговый потенциал, что вызывает снижение возбудимости гладкомышечных клеток (сосудов, матки, бронхов, мочевого пузыря и др.) и способности их к сокращению [1,2].

Терапевтическая активность аденозин-трифосфат-Mg(II)-глюконат (ATG) обусловлена активацией пуриновых (аденозиновых) рецепторов, стимулирующей АТФ-чувствительных калиевых каналов под воздействием аденозин-5'-трифосфатоглюконато-магния (II) тринатриевой соли. Это угнетает вход ионов кальция в клетки, что проявляется антиишемическим, мембраностабилизирующим действием и антиаритмическим эффектом. В ряде исследований [3] продемонстрирована безопасность и антиангинальная и антиишемическая эффективность ATG у больных со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса по данным пробы с дозированной нагрузкой и суточного мониторирования ЭКГ.

Цель работы.

Изучение эффективности активаторов пуриновых (аденозиновых) рецепторов аденозин-трифосфат-Mg (II) глюконат (ATG) на параметры центральной гемодинамики, толерантность к физической активности и вазоактивных веществ у пациентов с сердечной недостаточностью (СН).

Материалы и методы.

Обследовано 59 больных хронической сердечной недостаточностью (41 мужчина и 18 женщин). Средний возраст пациентов составил $58,2 \pm 6,8$ лет. Диагноз СН устанавливали на основании клинической картины заболевания, данных лабораторных

и инструментальных методов исследования в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов. Стадию СН определяли согласно классификации В.Х.Василенко и М.Д.Стражеско в модификации Украинского научного общества кардиологов. Функциональный класс СН оценивали по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA). В исследование вошли больные СН IIA (28,8%), СН IIB (45,8%) и СН III (25,4%) и III функциональным классом по NYHA. Основными причинами, которые привели к развитию СН у больных были: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 25,4% и ИБС в сочетании с артериальной гипертензией — 74,6%. С помощью компьютерной программы генерации случайных чисел больные были рандомизированы на две группы. Первую группу составили 31 пациент, получавшие в дополнение к стандартной терапии ATG (компании «ФарКоС», Украина) в начальной дозе 10 мг 3 раза в сутки с последующим увеличением до 20 мг 3 раза в сутки. Вторая группа (28 больных) получала стандартную терапию СН (ингибиторы АПФ, сердечные гликозиды, диуретики, антагонисты альдостерона и при отсутствии противопоказаний β -адреноблокаторы). Исследуемые группы были полностью сопоставимы по основным демографическим и медицинским показателям.

Группу контроля составили 12 здоровых мужчин, средний возраст которых составил $52,4 \pm 2,8$ года.

Всем пациентам проводилось клинико-функциональное исследование, включающее оценку клинического состояния, регистрацию электрокардиограммы, эхокардиографию с оценкой трансмитрального доплеровского кровотока (цифровая ультразвуковая система «Logic-5», США). По стандартной методике определяли

конечный диастолический и конечный систолический объемы (КДО и КСО) ЛЖ (метод Simpson). В последующем вычислялась фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью теста 6-минутной ходьбы. Количественное определение эндотелина-1 в плазме крови радиоиммунологическим методом проводили с помощью наборов реактивов фирмы DRG (США). Определение содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реактивов АО «Биоиммуноген», что позволяют обнаружить содержание циклического нуклеотида от 0,8 до 2000 пмоль в 1 мл плазмы. Все исследования проводились в исходных условиях и на 30 сутки терапии. Период наблюдения составил 1 месяц.

Статистическую обработку полученных данных проводили стандартными методами вариационной статистики с использованием пакета статпрограмм. Для определения достоверности различий попарно сравниваемых величин применяли критерий t Стьюдента. Достоверными считались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты.

За время наблюдения у обследованных больных не отмечено летальных исходов и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН. Наблюдалось улучшение клинического состояния пациентов, о чем свидетельствовало достоверное снижение функционального класса СН в обеих группах пациентов. При анализе динамики показателей толерантности к физической нагрузке под воздействием исследуемых режимов терапии установлено, что показатели ТФН достоверно увеличились в обеих группах. Существенной разницы

в степени изменений исследуемых параметров между группами не отмечено. На 30-й день лечения, в I группе наблюдается положительная динамика конечного систолического диаметра левого желудочка (LVESD) и фракцией выброса (ФВ) (Δ LVESD 11,7%, Δ EF 15,1%, $p < 0,05$). Разница между группами: Δ LVESD 8,9%, Δ EF 11,7% (все $p < 0,05$). Однако изменения показателя КДРЛЖ под воздействием терапии были практически одинаковыми в обеих группах. Для анализа изменений параметров ЦГ в зависимости от степени тяжести СН больные обеих групп были распределены на три подгруппы: пациенты из СН IIA, IIB и III стадии. Установлено, что в группе больных, которые получали стандартную терапию, достоверно лучше изменялись параметры ЦГ у пациентов с СН IIB и III стадии в сравнении с пациентами с СН IIA. У больных, получавших АТГ, достоверно улучшались КСРЛЖ и ФВЛЖ в подгруппе с СН III степени в сравнении с двумя другими подгруппами.

Проведен анализ степени влияния исследуемых схем терапии на некоторые параметры нейрогуморальной функции эндотелия. Установлено, что в исходно повышенные концентрации ЭТ-1 в I и II группах ($18,61 \pm 3,3$ пг/мл и $18,56 \pm 3,45$ пг/мл, соответственно) снижались в процессе терапии на 32,7% ($p < 0,05$) в I группе и 20,3% ($p < 0,05$) во II группе. Разница между группами была 38,9% ($p < 0,05$). Начальный уровень цГМФ составлял $6,05 \pm 0,84$ пмоль/мл и $6,26 \pm 0,95$ пмоль/мл в I и II группах соответственно. Отмечено достоверное увеличение этого показателя к концу периода наблюдения на 43,9% ($p < 0,05$) и 19,4% в первой и второй группах. При проведении анализа динамики увеличения плазменной концентрации цГМФ между исследуемыми группами, продемонстрировано, что в

группе пациентов, которые принимали АТГ, среднее увеличение показателя Δ цГМФ составляло $2,5 \pm 0,68$ пмоль/мл, в то время как соответствующее значение показателя в группе больных, которые получали стандартную терапию СН, было Δ цГМФ $1,4 \pm 0,89$ пмоль/мл. С помощью методов параметрической статистики обнаружена статистическая достоверность в изменении концентрации цГМФ в первой группе в сравнении со второй ($p < 0,05$).

При углубленном изучении характера изменений показателей ЭТ-1 и цГМФ в зависимости от степени СН оказалось, что концентрация ЭТ-1 у больных с СН IIА и В стадий снижается одинаково, независимо от получаемой терапии. Однако при анализе динамики показателя плазменной

концентрации ЭТ-1 у тяжелых пациентов с СН III стадии отмечено, что достоверно больше ($p = 0,016$) он изменялся у пациентов, которые принимали АТГ в добавление к стандартной терапии. Изменения показателя концентрации цГМФ были достоверно большими во всех подгруппах пациентов, которые получали АТГ, в сравнении с соответствующими подгруппами больных, которые получали стандартную терапию СН.

Выводы.

Таким образом, назначение АТГ в дополнение к стандартной терапии СН привело к улучшению клинического статуса, показателей центральной гемодинамики (ЦГ) и положительному влиянию на вазоактивные вещества (ЭТ-1 и цГМФ).

Литература.

1. Shen Y.T., Venter S.F. Effects of a KATP opener, lemakalim on systemic, and regional vascular dynamics in conscious dogs with nifedipine, adenosine, nitroglycerine, and acetylcholine // J.Pharmacol. Exp.Ther. 265, p.1026-1037, 1993.
2. Lawson K. Potassium channel activation: A potential therapeutic approach? // Pharmacol. Ther. 70, p.39-63,1996.
3. Козловский В.А. Активаторы прекодиционирования миокарда — новые возможности лечения ИБС // Міжнародний вісник медицини, с. 278-280, 2008.